UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOCHEMICKÝCH VĚD

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

ROLE 11β-HYDROXYSTEROIDDEHYDROGENASY 1 V METABOLICKÉM SYNDROMU

Vedoucí bakalářské práce: RNDr. LUCIE ZEMANOVÁ, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2015 **ALŽBĚTA HERIANOVÁ**

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala své vedoucí bakalářské práce RNDr. Lucii Zemanové, Ph.D. za odborné vedení, ochotu a cenné rady při zpracování této práce.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorských dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové dne 13. května 2015

.....

OBSAH

I. Úvod 5

II. Současný stav poznání 6

1. Metabolický syndrom 6

1.1. Obezita 7

1.2. Hyperglykémie 10

1.3. Dyslipidémie 11

1.4. Hypertenze 13

2. 11ß-hydroxysteroiddehydrogenasa typu 1 14

2.1. Glukokortikoidy 14

2.2. 11ß-HSD1 a metabolický syndrom 16

3. Inhibitory 11ß-HSD1 jako potenciální léčiva metabolického syndromu 18

3.1. Neselektivní inhibitory 11ß-HSD1 18

3.2. Selektivní inhibitory 11ß-HSD1 19

3.2.1. Selektivní inhibitory 11ß-HSD1 v předklinických studií 19

3.2.2. Selektivní inhibitory 11ß-HSD1 v klinické studii 21

III. Závěr 25

Seznam zkratek 26

Seznam tabulek 27

Seznam obrázků 28

Použitá literatura 29

I. ÚVOD

Obezita je dnes celosvětovým problémem související se špatným životním stylem, například v České Republice žije více jak jeden milion obézních obyvatel. Obezita se často vyskytuje spolu s dalšími onemocněními jako je hypertenze, dyslipidémie, hyperglykémie a další. Tato onemocnění tvoří metabolický syndrom, jehož incidence je ve vyspělých státech kolem 30%. Metabolický syndrom může vést k rozvoji kardiovaskulárních chorob, které jsou nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých státech. Metabolický syndrom je tedy velice závažné onemocnění, které se stále intenzivně zkoumá, jelikož přesný mechanismus vzniku není dosud znám.

Metabolickému syndromu se dá dobře předcházet a i onemocnění pozitivně ovlivňovat zdravým životním stylem. Přesto je většinou potřeba zasáhnout farmakologicky. Proto je důležité studium nových léčiv. Mezi nově studovaná potenciální léčiva pro léčbu metabolického syndromu patří i inhibitory enzymu 11ß-hydroxysteroiddehydrogenasy typu 1.

První část bakalářské práce se zabývá charakteristikou metabolického syndromu, která blíže rozvíjí faktory způsobující metabolický syndrom. Druhá část je věnována enzymu 11ß-hydroxysteroiddehydrogenasa typu 1, jeho vlastnostem a způsobu působení ve tkáních. Poslední část je věnována inhibitorům již zmíněného enzymu, které jsou stále ve vývoji.

II. SOUČASNÝ STAV POZNÁNÍ

1. Metabolický syndrom

Metabolický syndrom (MS) je obtížné definovat, jedná se v podstatě o soubor rizikových faktorů, které se vyskytují společně, a sice abdominální obezita, dyslipidémie, vysoký krevní tlak a zvýšená koncentrace glukózy nalačno. Tyto faktory zvyšují riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění a dalších onemocnění (Wilhelm 2011, Svobodová a Topolčan 2012).

První zmínky o faktorech, které zvyšují riziko kardiovaskulárních onemocnění, jsou z 20. let 20. století, ale až v roce 1988 profesor Gerald Reaven představil syndrom X, dnes známý jako metabolický syndrom, Reavenův syndrom, mnohočetný metabolický syndrom X či Kaplanův „smrtící kvartet“. Syndrom X definovaný Gerldem Reavenem shrnoval společně se vyskytující potíže, jako je inzulinová rezistence, hyperinzulinemie, intolerance glukózy, hypertenze, zvýšení triacylglycerolů (TAG) a snížení HDL cholesterolu (Wilhelm 2011, Sucharda 2008).

V následujících letech vznikalo mnoho definic MS, přestože podstata tohoto syndromu byla stále stejná. Až v roce 2009 významné mezinárodní společnosti, mezi které řadíme International Diabetes Federation, Ameriacan Heart Association a International Atherosclerosis Society, sjednotily definici MS. Pacientovi může být diagnostikován MS, pokud splní tři z pěti základních kritérií. Kritéria jsou zvýšené hodnoty obvodu pasu (abdominální obezita), krevního tlaku, glykémie nalačno, TAG a snížená hodnota HDL (Tabulka 1 a 2) (Svačina a kol. 2011, Sucharda 2008).

Tabulka 1: Definice metabolického syndromu u mužů (Nečas 2002, Karen a Souček 2007, Beránek a kol. 2013). MS - metabolický syndrom, HDL - lipoprotein o vysoké hustotě.

Sledovaný parametr	Fyziologická hodnota	Hodnota MS
Obvod pasu (cm)	< 94	> 102
Triacylglyceroly (mmol/l)	0,68 – 1,69	≥ 1,7
HDL cholesterol (mmol/l)	> 1	< 1
Krevní tlak (mmHg)	100/60 - 140/90	≥ 130/85
Glykémie nalačno (mmol/l)	3,3 – 5,6	≥ 5,6

Tabulka 2: Definice metabolického syndromu u žen (Nečas 2002, Karen a Souček 2007, Beránek a kol. 2013). MS - metabolický syndrom, HDL - lipoprotein o vysoké hustotě.

Sledovaný parametr	**Fyziologická hodnota**	**Hodnota MS**
Obvod pasu (cm)	< 80	> 88
Triacylglyceroly (mmol/l)	0,68 – 1,69	≥ 1,7
HDL cholesterol (mmol/l)	> 1,3	< 1,30
Krevní tlak (mmHg)	100/60 - 140/90	≥ 130/85
Glykémie nalačno (mmol/l)	3,3 – 5,6	≥ 5,6

MS vzniká v podstatě na základě poruchy účinku inzulinu, inzulinové rezistence, kdy normální hladina inzulinu v plazmě nevyvolává dostatečnou biologickou odpověď. Rozvoj MS ovlivňuje genetická predispozice, pravděpodobně jde o polygenní dědičnost, a velmi významný vliv má nezdravý životní styl (nedostatečný pohyb, nadměrná a nezdravá strava, kouření), stres a některá léčiva (Pelikánová 2003).

1.1. Obezita

Tuková tkáň byla dlouhou dobu považována pouze za úložiště a zdroj energie, až v 90. letech 20. století začalo vycházet najevo, že je také významným endokrinním orgánem. Tuková tkáň je vysoce metabolicky aktivní a produkuje celou řadu hormonů a cytokinů, které se nazývají adipokiny (Tabulka 3) (Haluzík 2011).

Obezita je určována pomocí indexu tělesné hmotnosti (BMI), obvodu pasu a poměru obvodu pasu a boků (Tabulka 4). Stupeň obezity měříme pomocí BMI, ale musíme brát v úvahu, že se nezapočítává poměr zastoupení složek např. svalové hmoty, atd. Pro MS se BMI nepoužívá, jelikož zahrnuje celé tělo. Lepší by bylo používat poměr pas/boky, ale nejpoužívanějším a nejlepším způsobem je měřit pouze obvod pasu. Jestliže se u mužů vyskytuje obvod pasu nad 94 cm a u žen nad 80 cm, zvyšuje se riziko inzulinové rezistence a kardiovaskulárního onemocnění. Při obvodu pasu nad 102 cm u mužů a nad 88 cm u žen je už riziko onemocnění vysoké (Internet 4, Svačina a Owen 2003).

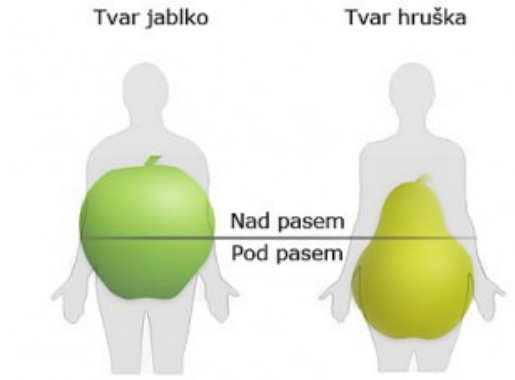
Tabulka 3: Přehled vybraných adipokinů, látek produkovaných tukovou tkání, jejichž účinky souvisejí s rozvojem metabolického syndromu (Novotný a kol. 2008, Hamouz 2012, Škop a kol. 2009, Miklíková 2013).

Látka produkovaná tukovou tkání	**Role v organismu**	**Spojení s rozvojem metabolického syndromu**
Leptin	Regulace energetické homeostázy • ovlivňuje příjem potravy → nízká hladina vyvolává pocit hladu • vytváří se přímo úměrně k množství tělesného tuku	• nedostatečná produkce hormonu → obezita a snížený výdej energie • absence vede k morbidní obezitě
Adiponektin	• protizánětlivé a antiaterogenní účinky • zvyšuje citlivost na inzulin	• ↓ hladina u obézních osob → negativní vliv na inzulinovou rezistenci
Visfatin	• podpora účinku inzulinu přes inzulinové receptory • stimulace příjmu glukózy do buněk a lipogeneze → zvyšuje se v závislosti na koncentraci glukózy	• nedostatečná produkce → porucha glukózové tolerance a zvýšení koncentrace glukózy v krvi
Omentin	• pozitivní vliv na příjem glukózy buňkou	• ↓ hladina u obézních osob
Tumor nekrotizující faktor α	• regulace zánětu - prozánětlivý účinek • snižuje citlivost na inzulin • zvyšuje aktivitu hormon senzitivní lipasy a snižuje aktivitu lipoproteinlipasy - snižuje kumulaci tuků a zvyšuje uvolňování mastných kyselin do krevního řečiště	• ↑ produkce u obézních osob → inzulinová rezistence, podpora zánětlivých procesů
Interleukin 6	• regulace zánětu - prozánětlivý účinek • snižuje citlivost na inzulin	• ↑ produkce u obézních osob → inzulinová rezistence, podpora zánětlivých procesů
Chemtoaktický protein monocytů 1	• zánětlivá odpověď • snižuje citlivost na inzulin	• ↑ produkce u obézních osob → inzulinová rezistence, podpora zánětlivých procesů
Angiotenzinogen	• regulace krevního tlaku a hospodaření s ionty • působí vasokonstrikčně na cévy → zvýšení krevního tlaku • zvyšuje syntézu aldosteronu	• ↑ produkce u obézních osob → zvýšený krevní tlak
Estrogen	• funkce v reprodukčním systému	• ↑ produkce u obézních osob → negativní ovlivnění reprodukčního systému

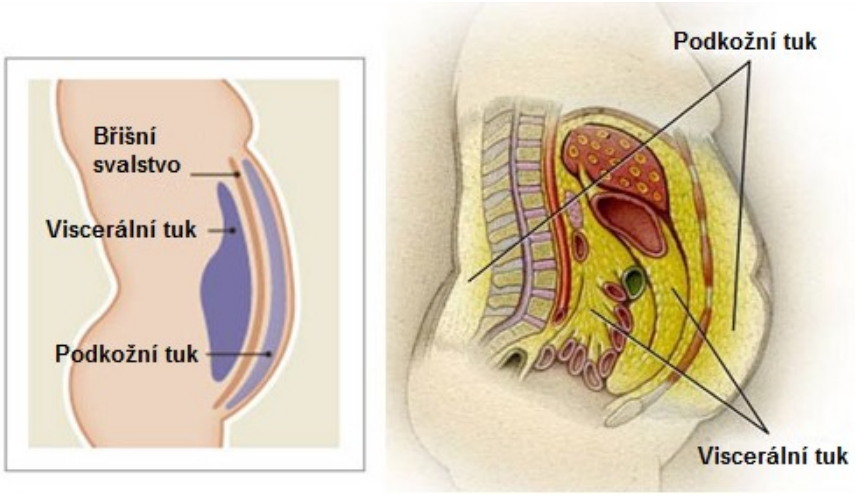
Tabulka 4: Kritéria určení obezity (Internet 4, Svačina a Owen 2003). BMI - index tělesné hmotnosti.

Parametry	**Nadváha**		**Obezita**	
	muži	ženy	muži	ženy
BMI (kg/m^2)	> 25	> 25	> 30	> 30
Obvod pasu (cm)	> 94	> 80	> 102	> 88
Poměr obvodu pasu a boků	> 0,90	> 0,85	> 0,90	> 0,85

Obezitu můžeme rozdělit na dva druhy a to androidní a gynoidní typ obezity (Obrázek 1). Gynoidní typ obezity se vyskytuje především u žen a je charakteristický kumulováním tuku v podkoží stehen a hýždí. U androidního typu obezity se tuk ukládá v oblasti břicha (abdominální typ obezity). Jedná se většinou o tuk viscerální, tedy ten, který se ukládá okolo vnitřních orgánů (Obrázek 2). Právě obezita androidního typu je jeden z rizikových faktorů MS (Nečas 2002).



Obrázek 1: Androidní a gynoidní typ obezity přirovnaný k ovoci. Jablko znázorňuje androidní typ obezity a hruška znázorňuje gynoidní typ obezity (Internet 1).



Obrázek 2: Znázornění ukládání viscerálního a podkožního tuku (Internet 2).

Viscerální tuk je více metabolicky aktivní než tuk podkožní a jeho velké nahromadění může způsobit dysfunkčnost tukové tkáně. Ve viscerálním tuku je zvýšená sekrece hormonů a zánětlivých adipokinů, což může vést k rozvoji zánětlivých procesů. Zvětšené adipocyty při abdominální obezitě mohou být rezistentní k inzulinu, který má antilipolytický účinek. Dochází k lipolýze, kdy se volné mastné kyseliny kumulují mimo obvyklá místa, a to především v játrech a ve svalových buňkách, kde narušují metabolismus glukózy a způsobují dysfunkčnost až apoptózu narušených buněk. Nadměrné ukládání lipidů mimo obvyklá místa může vést například k inzulinové rezistenci, k rozvoji *Diabetes mellitus* 2. typu (T2DM), steatóze jater a myopatiím (Nečas 2002, Polák 2008).

Obezita nemá pouze vliv na MS, ale stojí za mnohými dalšími onemocněními. V dnešní době je velkým problémem vyspělých zemí (Pelikánová 2003).

1.2. Hyperglykémie

Dalším kritériem MS je hyperglykémie. Pro určení hyperglykémie se měří glukóza nalačno. Fyziologická hodnota glykémie nalačno je v rozmezí 3,3 - 5,6 mmol/l. Jestliže je naměřená hodnota v rozmezí 5,6 - 6,9 mmol/l (hraniční plazmatická glukóza nalačno, šedá zóna), provádí se orální glukózový toleranční test (oGTT). Hodnota při oGGT v rozmezí 7,8 – 11,1 mmol/l ukazuje porušenou glukózovou toleranci. Hodnota nad 11,1 mmol/l u oGTT a opakovaně naměřená hodnota nad 5,6 mmol/l při stanovení glukózy nalačno potvrzuje T2DM (Beránek a kol. 2013).

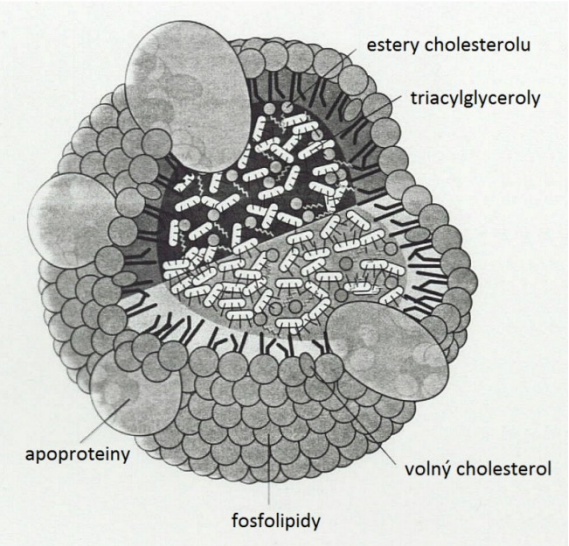
S hyperglykémií úzce souvisí inzulinová rezistence, která se podílí na zvýšení pravděpodobnosti rozvoje T2DM a kardiovaskulárních onemocněních. Při inzulinové rezistenci dochází k narušení glukózové homeostázy. Buňky, které vychytávají glukózu pomocí inzulinu, ji nedokážou přijmout. Glukóza zůstává v krvi a dochází k hyperglykémii. Buňky trpí glukózovým deficitem a na tuto situaci reagují katabolismem tuků a proteinů a zvýšenou syntézou glukózy v játrech. V krvi je vysoká hladina glukózy, která zvyšuje sekreci inzulinu v β-buňkách pankreatu a může vést k hyperinzulinémii a také až k selhání sekrece β-buňkami vlivem apoptózy. Apoptóza a poškození β-buněk může být navozeno právě inzulinovou rezistencí (Pelikánová 2006, Nečas 2002).

Inzulinovou rezistenci není možno stanovit. Předpokládá se, že inzulinová rezistence je přítomna, pokud jsou přítomna kritéria pro diagnostiku metabolického syndrom (Pelikánová 2006).

1.3. Dyslipidémie

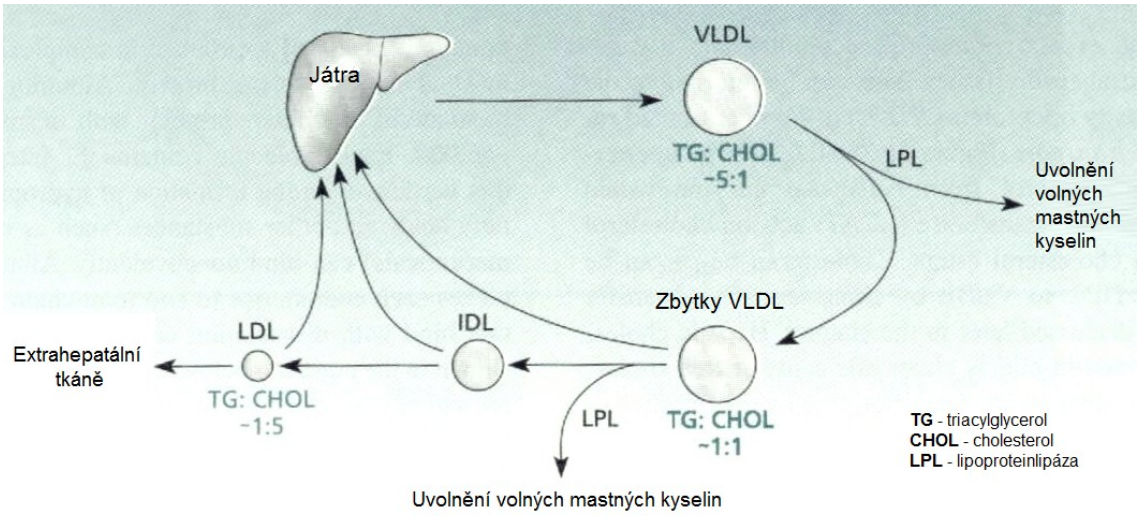
Dyslipidémie je široký pojem, v souvislosti s MS se poukazuje na zvýšenou hladinou TAG nebo lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) nebo sníženou hodnotou lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL) nebo kombinací těchto položek v plazmě. O patologicky zvýšených hodnotách TAG mluvíme při koncentraci nad 1,7 mmol/l v séru nalačno a u LDL cholesterolu nad 3,0 mmol/l. Zvýšené koncentrace mohou být z důvodů vyšší syntézy těchto složek nebo z nedostatečného odbourávání. Rizikové hodnoty HDL jsou pod 1 mmol/l u mužů a pod 1,3 mmol/l u žen. HDL cholesterol je u žen vyšší, protože jeho produkci podporuje hormon estrogen. Po menopauze se jeho hodnota snižuje, což vede k vyšší pravděpodobnosti vzniku MS (Štulc 2006, Beránek a kol. 2013).

LDL a HDL se společně s lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL), lipoproteiny o střední hustotě (IDL) a chylomikrony řadí mezi lipoproteinové komplexy nekovalentně asociovaných lipidů a proteinů (Obrázek 3). Komplexy umožňují přenos hydrofóbních látek (TAG a cholesterol) v krevním řečišti a liší se mezi sebou v hustotě, složení lipidů a zastoupení lipoproteinů (Beránek a kol. 2013).



Obrázek 3: Struktura lipoproteinu. Jádro tvořené hydrofóbními částicemi – triacylglyceroly a estery cholesterolu. Obal jádra tvoří hydrofilní molekuly – protein, fosfolipidy a volný (neesterifikovaný) cholesterol. Apoproteiny charakterizují určitý typ lipoproteinu (Internet 3).

VLDL se tvoří v hepatocytech a transportují TAG a cholesterol z jater do tkání. VLDL se postupně uvolňováním mastných kyselin přeměňuje na IDL a nakonec na LDL, které přenášejí cholesterol do periferních tkání (Obrázek 4). Nevyužitý cholesterol v krevním řečišti zůstává a ukládá se do endotelu cév. LDL cholesterol je v endotelu cév pohlcen makrofágy, které se následně přeměňují na pěnové buňky. Tyto faktory mají výrazný podíl při rozvoji aterosklerózy, což je kardiovaskulární onemocnění, které vzniká v důsledku ukládání lipidů a dalších látek do stěn cév (Racek 1999, Schneiderka 2004).



Obrázek 4: Znázornění pohybu lipoproteinů v organismu a uvolňování molekul z komplexu. VLDL z jater uvolněno do krevního řečiště, kde se pomocí lipoproteinlipasy uvolní volné mastné kyseliny a lipoproteinový komplex se postupně přemění na IDL a LDL. LDL uvolňují z komplexu cholesterol. Volné mastné kyseliny jsou vychytávány tkáněmi (Internet 3).

U LDL cholesterolu je patologický vysoké množství částic a také jejich velikost. Malý LDL cholesterol je vysoce aterogenní, jelikož snadněji vstupuje do cévních stěn a má sníženou afinitu k LDL receptorům, které vychytávají cholesterol, oproti LDL normální velikosti. S rostoucí inzulinovou rezistencí se velikost LDL částic snižuje. Množství LDL je u osob mající sníženou citlivost k inzulinu asi o 82% vyšší a u diabetiků dokonce o 220%. Zvýšené množství LDL má také za následek hyperinzulinémie, která vede k nadprodukci VLDL v játrech. Dalším vlivem, který zvyšuje produkci malých vysoce aterogenních LDL částic, je stres. Dlouhotrvající stres (může být způsoben např. hyperglykémií) oxidativně poškozuje arteriální endotel, který vede k rozvoji aterosklerózy (Hamouz 2012, Karen a Souček 2007).

HDL komplexy naopak od výše zmíněných lipoproteinů vychytávají nadbytečný volný cholesterol v periferiích a transportují ho zpět do jater. HDL mají antiaterogenní vlastnosti a jejich snížená hodnota podporuje rozvoj aterosklerózy (Karen a Souček 2007).

TAG jsou důležitým zdrojem energie. TAG tělo získává potravou a nebo syntézou tukovými a jaterními buňkami. Obézní lidé, diabetici a alkoholici jsou typičtí pacienti s vyššími hodnotami TAG nebo-li s hypertriglyceridemií, která souvisí se zvýšeným oxidačním stresem, s prokoagulačním stavem a se zvýšenou produkcí malých LDL (Karen a Souček 2007, Štulc 2006).

1.4. Hypertenze

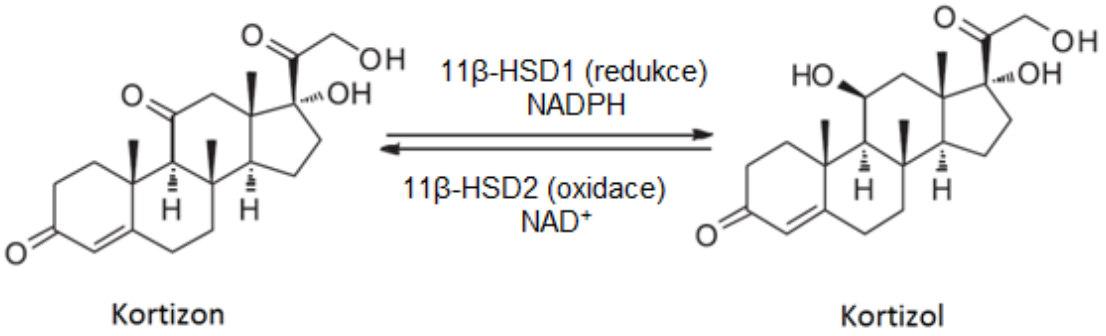
Arteriální hypertenze je nejčastější kardiovaskulární onemocnění související s rozvojem aterosklerózy. O onemocnění se jedná, jestliže je krevní tlak opakovaně zvýšený nebo přetrvávající nad 140/90 mmHg. V České Republice jí trpí více 40 % dospělé populace. Riziko kardiovaskulárního onemocnění se zvyšuje s počtem faktorů MS u dané osoby (Kautzner, Wilhelm 2011).

Příčinou hypertenze související s MS může být obezita. Obézní pacienti mají zvýšenou sekreci některých látek produkované tukovou tkání, které mohou vést k hypertenzi. Typickým příkladem je zvýšená hladina leptinu, který stimuluje aktivitu sympatického nervového systému a aktivitu renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Renin katalyzuje přeměnu zvýšeného množství angiotenzinogenu, který je také produkován tukovou tkání a játry, na angiotenzin II. Renin je aktivován zvýšenou funkcí sympatiku (Nevrlka a Souček 2006).

Dále aktivitu sympatického nervového systému zvyšuje inzulinová rezistence a hyperinzulinémie. Inzulin působí na produkci katecholaminů a také na zvýšení renální absorpce sodíku. To má souvislost s hyperglykémií a zvýšenou osmolalitou v séru, jejichž následkem dochází k přesunu extracelulární tekutiny do cév a tedy k zvýšení celkové intravaskulární tekutiny, vasokonstrikci a k zvýšení minutového srdečního výdeje. Hypertenze má negativní vliv na rozvoj nefropatie, retinopatie a další onemocnění související s MS a T2DM (Nečas 2002, Nevrlka a Souček 2006).

2. 11ß-hydroxysteroiddehydrogenasa typu 1

11ß-hydroxysteroiddehydrogenasa (11ß-HSD) je enzym mající dvě isoformy a to 11ß-HSD typu 1 (11ß-HSD1) a 11ß-HSD typu 2 (11ß-HSD2). Tyto isoformy regulují působení glukokortikoidů na cílovou tkáň. Reakce katalyzovaná 11ß-HSD1 vytváří aktivní formu kortizol (Obrázek 5), který se váže na receptory glukokortikoidů (GR) v cílové tkáni (např. játra, plíce, tuková tkáň). Reakce závislé na 11ß-HSD2, které vedou ke vzniku inaktivní formy glukokortikoidů, kortizonu (Obrázek 5), brání aktivaci mineralokortikoidních receptorů v ledvinách a tlustém střevě glukokortikoidy. Glukokortikoidy by bez působení 11ß-HSD2 mohly obsazovat receptory mineralkortikoidům. Tyto dva enzymy jsou zodpovědné za tzv. prereceptorovou regulaci účinků glukokortikoidů (Murray 2002, Joharapurkar a kol. 2012, Tomlinson a kol. 2004).



Obrázek 5: Znázornění reakce přeměny kortizonu na kortizol a naopak (Joharapurkar a kol. 2012).

2.1. Glukokortikoidy

Kortizol je steroidní hormon patřící do skupiny glukokortikoidů. Glukokortikoidy jsou produkovány v kůře nadledvin v zona fasciculata a mají hlavní úlohu v metabolismu glukózy. Tyto hormony zvyšují hladinu glukózy v krvi. Opačnou funkci má inzulin, který hladinu glukózy snižuje. Glukokortikoidy podporují produkci glukózy v játrech. Jejich vlivem se zvyšuje mobilizace prekurzorů glukoneogeneze a stimuluje se transkripce enzymů působící na glukoneogenezi. Mezi enzymy působící na glukoneogenezi patří fosfoenolpyruvátkarboxykinasa (PEPCK) a glukóza-6-fosfatasa (G6Pasa). Glukokortikoidy dále regulují uvolňování volných mastných kyselin z tukové tkáně do krve a mají vliv na dalších mnoho funkcí v organismu (Tabulka 5) (Peckett a kol. 2011, Joharapurkar a kol. 2012).

Tabulka 5: Přehled funkcí glukokortikoidů (Slíva a Votava 2012, Nečas 2002, Internet 6).

	Funkce
Metabolismus sacharidů	• stimulace glukoneogeneze v játrech - ↓vychytávání glukózy ve svalech a tuku → ↑glykémie v plazmě - ↑ enzymů zodpovědných za přeměnu AK na glukózu → ↑glukoneogeneze v játrech → ↑glykémie v plazmě
Metabolismus tuků	• mobilizace MK z tukové tkáně vlivem zvýšené lipoproteinlipasy • oxidace MK → získávání energie
Metabolismus proteinů	• ↓ intracelulárních proteinů - celkový úbytek proteinů v buňce (s výjimkou jater) - ↑ přeměna AK na glukózu • ↑ jaterních a plazmatických proteinů - vliv na ↑ dopravy AK do jater a ↑ enzymů pro proteosyntézu
Rezistence vůči stresu	• stres → vyplavení adrenalinu a noradrenalin → působení na kortikoliberin → adenokortikotropní hormon → kortizol • kortizol doplňuje zdroje vyčerpané adrenalinem
Permisivní působení	• nutná přítomnost v metabolických reakcích, i když dané reakce nevyvolávají - ↑ metabolické aktivity buněk
Cévní reaktivita	• nedostatek glukokortikoidů → hladké svaly cév nereagují na adrenalin a noradrenalin
Nervový systém	• regulace nálady – vliv na psychiku
Mineralkortikoidní účinky	• ↑ vstřebávání Na+ a ↑ vylučování K+ → ovlivnění krevního tlaku
Protizánětlivé účinky	• stabilizace lysozomální membrány → zamezení prasknutí a vylití proteolytických enzymů • ↓ propustnosti kapilár → zamezuje ztrátě plazmy • ↓ migrace leukocytů do zanícené oblasti a ↓ fagocytózy • potlačení imunitního systém → ↓ lymfocytů • útlum horečky - ↓ uvolňování IL-1, které působí na hypotalamický kontrolní systém

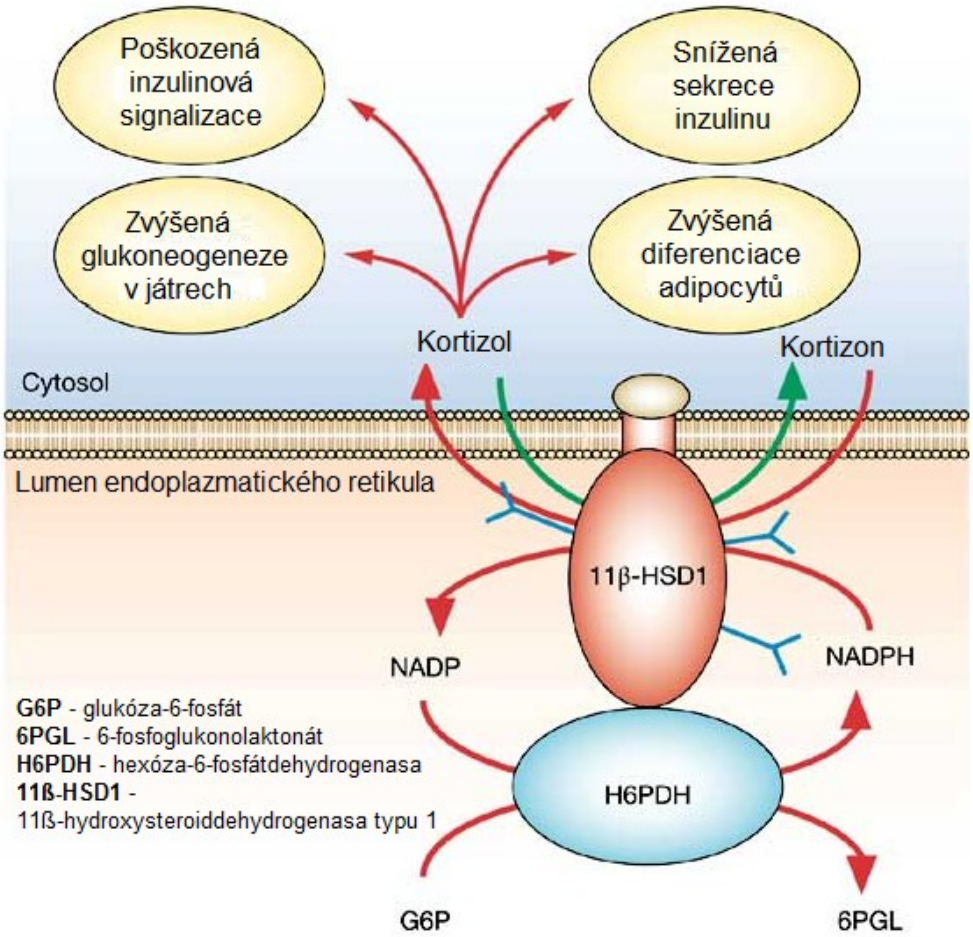
Glukokortikoidy obecně působí přes aktivované GRα v cytosolu. Zvýšená exprese GRα ve viscerálních tukových buňkách může alespoň částečně zodpovídat za viscerální obezitu u pacientů s Cushingovým syndromem. Cushingův syndrom je onemocnění zapříčiněné přebytkem produkce kortizolu v nadledvinách. U Cushingova syndromu je zvýšená hladina kortizolu v krvi na rozdíl od metabolického syndromu, kde je zvýšená hladina pouze ve tkáních exprimujících 11ß-HSD1. Mezi typické příznaky Cushingova syndromu patří porucha glukózové tolerance a zvýšená glukoneogeneze. Mnoho pacientů s Cushingovým syndromem má také T2DM (Joharapurkar a kol. 2012).

2.2. 11ß-HSD1 a metabolický syndrom

11ß-HSD1 je enzym, který se řadí mezi reduktasy karbonylových sloučenin, patří do nadrodiny dehydrogenas/reduktas s krátkým řetězcem. Gen kódující tento enzym se nachází na chromozomu 1q32.2 a k jeho tkáňové expresi dochází sestupně v játrech, tukové tkáni, mozku, plicích, pohlavních žlázách, hypofýze, kostech a v dalších tkáních, jako jsou fibroblasty, kosterní a hladká svalovina a buňky imunitního systému. 11ß-HSD1 je vázán na membránu endoplazmatickém retikulu, má luminální orientaci a pro svojí aktivitu vyžaduje interakci s hexóza-6-fosfátdehydrogenasa (Obrázek 6). 11ß-HSD1 tedy katalyzuje přeměnu kortizonu na kortizol v buňce *in vivo*. 11ß-HSD1 zvyšuje hladinu kortizolu ve tkáních, kde je exprimován (Tomlinson a kol. 2004, Payne a Hales 2004, Joharapurkar a kol. 2012).

Zvýšená exprese 11ß-HSD1 je považována za hlavní etiologický faktor obezity. U většiny typů lidské obezity není zvýšená koncentrace glukokortikoidů v oběhu, ale pouze lokálně a to především v kosterním svalstvu, játrech a v tukové tkáni, která se podílejí na rozvoji MS. Nadbytek glukokortikoidů narušuje především produkci inzulinu a na inzulinu závislé vychytávání glukózy v periferních tkáních, zvyšuje glukoneogenezi v játrech a lipolýzu v tukové tkáni a ovlivňuje mnoho dalších dějů (Tabulka 5, Obrázek 6). To všechno může vést k rozvoji inzulinové rezistence, hyperglykémii, dyslipidémii, steatóze jater, T2DM a dalším onemocněním související s rozvojem a komplikacemi MS. V játrech je tato situace komplikována produkcí dalších enzymů, které se také účastní metabolismu glukokortikoidů, a to 5α-reduktasy a 5ß-reduktasy. Tyto enzymy jsou též spojovány s inzulinovou rezistencí a podobně jako u 11ß-HSD1 je jejich aktivita zvýšena u obézních osob (Seckl a Walker 2001, Cooper a Stewart 2009, Joharapurkar a kol. 2012).

Při studiích na myších, kterým chyběl enzym 11ß-HSD1, se ukázalo, že takové myši nepodléhají obezitě, mají zvýšenou hladinu inzulinu a zvýšenou citlivost na leptin. To je jeden z důvodů předpokladu, že cílená inhibice 11ß-HSD1 by se mohla stát cílenou léčbou obezity, T2DM a MS (Tomlinson a kol. 2004).



Obrázek 6: Vliv aktivity enzymu 11ß-HSD1 na biologické děje v organismu pomocí interakce s hexóza-6-fosfátdehydrogenasou. Hexóza-6-fosfátdehydrogenasa vytváří NADPH. NADPH umožňuje reduktasové působení 11ß-HSD1 (Internet 5).

3. Inhibitory 11ß-HSD1 jako potenciální léčiva metabolického syndromu

Inhibice 11ß-HSD1 může být nadějným cílem pro léčbu MS, který je velkým problémem vyspělých zemí. Snížení glukokortikoidní aktivity v tukové tkáni a játrech pomocí inhibice enzymu 11ß-HSD1 může vést k ochraně před metabolickými následky obezity a rozvojem T2DM. Inhibice 11ß-HSD1 u myší prokázala pozitivní vliv na hladinu glukózy v krvi, inzulinovou rezistenci, metabolismus lipidů, redukci váhy a na úroveň cytokinů a hormonů produkovaných tukovými buňkami. Proto se stále studuje a vyvíjí mnoho sloučenin, které by byly vysoce selektivní pro inhibici 11ß-HSD1, nebyly by toxické pro lidský organismus a měly by dobré farmakokinetické a farmakodynamické účinky (Joharapurkar a kol. 2012).

3.1. Neselektivní inhibitory 11ß-HSD1

Inhibice 11ß-HSD1 významně ovlivňuje metabolismus glukózy a tuků ve tkáních, kde je tento enzym produkován. Proto rozvoj léčiv, s funkcí inhibice 11ß-HSD1 pro pacienty s MS a s dalšími onemocněními spojovanými s obezitou, je na místě. Přestože inhibitory zmíněné v následující tabulce nemají selektivní účinek, jejich působení u zvířat i u lidí dokáže ovlivnit patologické hodnoty charakteristické pro MS (Tabulka 6) (Anagnostis a kol. 2013).

Tabulka 6: Přehled vybraných neselektivních inhibitorů 11ß-HSD1 (Anagnostis a kol. 2013).

Neselektivní inhibitor	**Účinky**
Glycyrrhizová a glycyrrhetinová kyselina	• ↓ tělesné váhy
Karbenoxolon	• ↓ koncentrace glukózy v plazmě • ↓ tělesné váhy - prokázána ↓ produkce TAG játry (pouze u zvířat) • útlum tvorby aterosklerotických plátů (pouze u zvířat) • ↓celkového cholesterolu • ↑ HDL cholesterolu • inhibice lipolýzy zprodstředkované glukokortikoidy
Vitamin A a retinová kyselina	• ↓ tělesné váhy a celkového obsahu tuku v těle • zlepšení citlivosti na inzulin

Všechny zmíněné neselektivní inhibitory měly společný účinek na redukci tělesné váhy. Nevýhodou těchto studovaných neselektivních inhibitorů je především negativní efekt na krevní tlak díky inhibici 11ß-HSD2. Inhibice 11ß-HSD2 působí na zadržování

sodíku ledvinami a na zvýšené vylučování draslíku, která mají za následek hypertenzi a hypokalémii (Joharapurkar a kol. 2012, Anagnostis a kol. 2013).

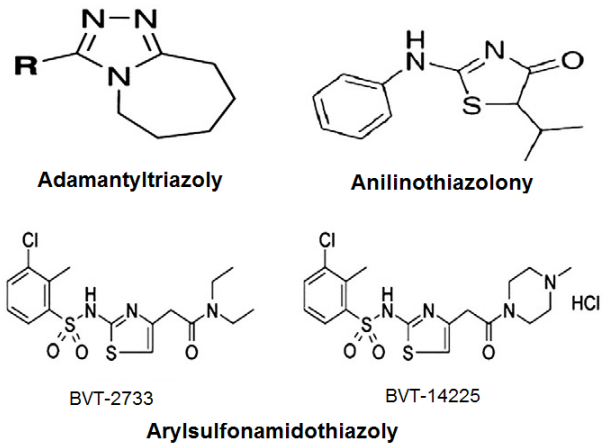
3.2. Selektivní inhibitory 11ß-HSD1

Ideálními léčivy MS a obezity by byly selektivní inhibitory působící inhibičně na aktivitu 11ß-HSD1. Selektivní léčiva by přinášela mnohem méně rizik než neselektivní inhibitory. Mnoho selektivních inhibitorů 11ß-HSD1 bylo popsáno a jsou dnes dále intenzivně studovány. Úroveň testování těchto látek je různá, některé látky jsou v předklinické fázi studování, jiné v klinickém testování a mnohé inhibitory už byly také ze studií z různých důvodů vyřazeny (Anagnostis a kol. 2013).

Mezi inhibitory vyřazené ze studií patří rosiglitazon a pioglitazon ze skupiny thiazolinedionů. Thiazolinediony obecně zlepšují citlivost k inzulinu s následným snížením volných mastných kyselin v plazmě. Rosiglitazon, jako nové potenciální léčivo, byl zakázán pro významné zvýšení rizika infarktu myokardu a dalších kardiovaskulárních chorob. Piaglitazon se nepoužívá pro jeho spojování s rakovinou močového měchýře (Anagnostis a kol. 2013).

3.2.1. Selektivní inhibitory 11ß-HSD1 v předklinických studií

Mezi potenciální selektivní inhibitory 11ß-HSD1 patří skupina adamantyltriazolů, arylsulfonamidothiazolů a anilinothiazolonů a další potenciální inhibitory 11ß-HSD1 jako například AMG-221, PF-877423 a KR-66344 (Obrázek 7, Tabulka 7) (Anagnostis a kol. 2013).



Obrázek 7: Chemická struktura adamantyltriazolů, anilinothiazolonů a arylsulfonamidothiazolů (Anagnostis a kol. 2013).

Tabulka 7: Přehled účinku vybraných inhibitorů 11ß-HSD1 v předklinických studií (Joharapurkar a kol. 2012, Anagnostis a kol. 2013, Cheng a kol. 2010).

Inhibitor v předklinické studii	**Skupina léčiv**	**Pozitivní účinky**
Sloučenina 544	adamantyltriazoly	• zlepšení citlivosti na inzulin • ↓ hyperglykémie • ↓ tělesné váhy - ↓ centrálního tuku - ↓ hladiny leptinu • zlepšení lipidového profilu - ↓ volný MK, TAG a celkového cholesterol
BVT-2733	arylsulfonamidothiazoly	• ↓ regulace enzymů glukoneogeneze (PEPCK, G6Pasa) • zlepšení citlivosti na inzulin • zlepšení hodnoty lipidového profile • ↓ příjmu potravy a tělesné váhy
T-BVT	arylsulfonamidothiazoly	• zvýšení hladiny adiponektinu, leptinu, visfatinu a vaspinu • ↓ příjmu potravy • ↓ exprese PEPCK
BVT-116429	arylsulfonamidothiazoly	• ↓ glukózy v plazmě • zlepšení citlivosti na inzulin • ↑ hladiny adiponektinu a leptinu
AMG-221	anilinothiazolony	• ↓ glukózy v krvi a úrovně inzulinu • zlepšení glukózové tolerance • ↓ tělesné váhy
PF-877423	pyrrolidinkarboxamidy	• ↓ diferenciace adipocytů • ↓obsahu lipidů v buňkách
KR-66344		• pozitivní vliv na glukózovou toleranci • zlepšení hodnot lipidového profile • ↓ diferenciace adipocytů a intracelulární akumulace tuků
UI-1499		• ↓ glukózy v plazmě → ↓ glykovaného hemoglobin → ↓ inzulinu v séru

MK *- mastné kyseliny,* ***TAG*** *- triacylglyceroly,* ***PEPCK*** *- fosfoenolpyruvátkarboxykinasa,* ***G6Pasa*** *- glukóza-6-fosfatasa*

Arylsulfonamidothiazoly obecně působí na snížení glukózy v plazmě. Do této skupiny patří první klinicky zkoušený selektivní inhibitor BVT3498 znám také pod zkratkou AMG-331, tato studie ale musela být později ukončena (Anagnostis a kol. 2013).

Za zmínku stojí i další sloučenina PF-915275 ze skupiny arylsulfoamidothiazolů. V *in vitro* byl prokázán její vliv na metabolismus glukózy inhibicí PEPCK na zvířecích i lidských hepatocytech. Na lidské enzymy působil jako velice silný inhibitor v porovnání s působením na myší enzymy. Podávání PF-915275 opicím s normální glykémii způsobilo snížení inzulinu v plazmě, přestože hladina glukózy a lipidů zůstala stejná (Anagnostisa kol. 2013, Joharapurkar a kol. 2012).

Adamantyltriazoly působí na snížení aktivity a inhibici exprese 11ß-HSD1 v makrofázích, které produkují značné množství 11ß-HSD1. To ve výsledku snižuje uvolňování cytokinů jako například TNF-α, IL-1ß a chemotaktický protein monocytů 1 (MCP-1). Tento fakt ukazuje potenciální vliv adamantyltriazolů na protizánětlivé vlastnosti. Redukce MCP-1 je spojován se zpožděním progrese aterosklerózy (Anagnostis a kol. 2013).

PF-877423 a KR-66344 se shodují v působení na snížení diferenciace adipocytů a intracelulární akumulaci tuků (Anagnostis a kol. 2013). UI-1499 je nový nadějný zkoušený selektivní inhibitor 11ß-HSD1. UI-1499 by mohl zlepšit metabolické abnormality jak u myší, tak i u lidí. Dosavadní výzkumy některých inhibitorů působily pouze na jeden typ enzymu (např. INCB-13739 na aktivitu lidské 11ß-HSD1 či BVT-2733 na myší 11ß-HSD1) anebo inhibitory nebyly dostatečně selektivní a tudíž měly zásadní negativní účinky (např. karbenoxolon zvyšující krevní tlak) (Byun a kol. 2015).

Všechny zmíněné inhibitory pozitivně ovlivňovaly faktory spojené s MS u zvířat. Ale jako slibná léčiva pro léčbu MS musí projít ještě dalšími studiemi, aby se mohly uvést na farmaceutický trh.

3.2.2. Selektivní inhibitory 11ß-HSD1 v klinické studii

Aby se léčivo mohlo studovat v klinické studii na lidech, musí splňovat mnoho požadavků. Mezi látky, které se do této fáze studie dostaly, patří např. RO5093151, RO5027383, MK-0916, MK-0736 a INCB13739. MK-0916 a MK-0736 jsou inhibitory 11ß-HSD1, patřící do skupiny triazolů. MK-0916 a MK-0736 se zkoumají jako nová potenciální léčiva s vlivem na hyperglykemii, hypertenzi a další složky MS (Shah a kol. 2011, Heise a kol. 2014).

3.2.2.1. MK-0916

Inhibitor MK-0916 byl studován v klinické studii IIA u pacientů s T2DM a MS, kteří dostávali různou dávku inhibitoru (0,5; 2 či 6 mg/den) či placebo po dobu 12 týdnů. Studie se zabývala měřením hladiny glukózy v plazmě nalačno, glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), hladiny glukózy v krvi po dvou hodinách od jídla, tělesné váhy, obvodu pasu, krevního tlaku a lipidového profilu. Výsledky studie ukázaly, že MK-0916 neměla významný vliv na hladinu glukózy v plazmě, ale vedla k významnému snížení HbA_{1c}, mírnému poklesu váhy, zmenšení obvodu pasu i snížení krevního tlaku. Další vliv inhibice 11ß-HSD1 inhibitorem MK-0916 vedl k mírné aktivaci hypotalamo-hypofyzární-adrenální dráha (HPA) (Feig a kol. 2011).

Nezvykle se inhibitor MK-0916 projevil na změně hodnot LDL cholesterolu. Přestože v předklinické studii na obézních opicích *Makak rhesus* byl pozorován pokles LDL cholesterolu, zde došlo ke zvýšení hladiny LDL cholesterolu. Toto zjištění může pravděpodobně souviset s účinkem MK-0916 na indukci enzymu CYP3A4, který se mimo jiné podílí na syntéze cholesterolu (Feig a kol. 2011).

Ačkoliv vliv na hladinu glukózy nebyl prokázán, tak vliv na snížení HbA_{1c} a krevního tlaku byl prokazatelný a léčba byla dobře snášena. Nicméně vzhledem k interakci s CYP3A4 se nezdá být vhodným kandidátem na případné léčivo (Feig a kol. 2011, Shah a kol. 2011).

3.2.2.2. MK-0736

Záměrem druhé fáze klinické studie inhibitoru MK-0736 bylo pozorování účinku na nediabetických pacientech s nadváhou, obezitou a mírnou hypertenzí, kteří dostávali různou dávku inhibitoru (2 nebo 7 mg/den) či placebo po dobu 12 týdnů. Studie zahrnovala měření krevního tlaku, tělesné hmotnosti, lipidový profil a měření obvodu pasu. Sledování vlivu inhibitoru MK-0736 na krevní tlak nebyl prokázán, mírné snížení se pozorovalo u tělesné váhy a měření LDL cholesterolu. Snížení se neočekávaně a zatím nevysvětlitelně objevilo u HDL cholesterolu (Shah a kol. 2011).

Stejně jako u inhibitoru MK-0916 se zde předpokládala a také objevila mírně zvýšená hladina androgenů, jelikož inhibice 11ß-HSD1 stimuluje aktivaci HPA. Hladina

androgenů ve výsledcích nepřekročila normální hodnoty a u žen se neprojevily žádné symptomy spojené s vyšší hladinou androgenů (hirsutismus, akné) (Shah a kol. 2011).

MK-0763 má podobné vlastnosti jako MK-0916. MK-0736 na rozdíl od MK-0916 snižuje LDL cholesterol a mírné snížení se projevilo i u HDL cholesterolu (Shah a kol. 2011).

3.2.2.3. INCB 13739

INCB13739 je dalším selektivním inhibitorem 11ß-HSD1, který byl v rámci klinické studie IIb použit k léčbě T2DM a MS. Tato studie se zabývala jeho účinností a bezpečností. Pro výzkum byli vybráni pacienti s T2DM, vyšším BMI (25-45 kg/m^2) a s HbA_{1c} mezi 7 - 11%, kteří dostávali různou dávku inhibitoru (5; 15; 50; 100 nebo 200 mg/den) nebo placebo po dobu 12 týdnů. Cílem studie bylo pozorování výsledků měření HbA_{1c}, glukózy v krvi po lačnění a lipidového profilu, dále sledování změny v inzulinové rezistenci, změny tělesné váhy a krevního tlaku od výchozích hodnot (Rosenstock a kol. 2010).

Hladina kortizolu se prostřednictvím enzymu 11ß-HSD1, na který působil inhibitor INCB13739, snížila a zlepšila se hyperglykémie pacientů. Došlo i k redukci u HbA_{1c}, tělesné váhy a celkového cholesterolu a zlepšila se také inzulinová rezistence. Inhibice 11ß-HSD1 a snížení aktivity kortizolu, jak už tomu bylo u předchozích inhibitorů, reagovala kompenzačně HPA. Ale ani v tomto případě androgeny nepřekročily fyziologickou hladinu. Pacienti dobře snášeli léčbu inhibitorem INCB13739. V rámci studie byl také použit v kombinaci s antidiabetikem metforminem, kde byl také popsán jeho pozitivní efekt v porovnání s použitím metforminu samotného. INCB13739 by se tedy mohlo stát novým významným léčivem pro léčbu T2DM a MS, ale k tomu by vedla ještě dlouhá cesta skládající se z dalších fází klinického zkoušení (Joharapurkar a kol. 2012, Anagnostis a kol. 2013, Rosenstock a kol. 2010).

3.2.2.4. Shrnutí

INCB13739 měla, na rozdíl od MK-0916 a MK-0736, alespoň malý vliv na hladinu glukózy. Všechny inhibitory působily na zvýšení hladiny androgenů, ale příznaky hyperandrogenismu nebyly u žádného pacienta zaznamenány. Dalším společným znakem je redukce tělesné váhy, přičemž největší redukci způsobil inhibitor MK-0916, a antihypertenzní účinek, který ale také závisí na populaci a na kolísavé hladině

kortizolu během dne. Nevýznamný vliv mají tyto inhibitory na lipidový profil, kde nedošlo k výraznému zlepšení naměřených hodnot (Anagnostis a kol. 2013, Rosenstock a kol. 2010).

III. ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývá metabolickým syndromem, enzymem 11ß-hydroxysteroiddehydrogenasa typu 1 jako potenciálním cílem léčby metabolického syndromu a jeho inhibitory, které se aktuálně intenzivně studují jako potenciální léčiva v léčbě metabolického syndromu.

Metabolický syndrom může vést k rozvoji k *Diabetes mellitus* 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním, které jsou velkým problémem vyspělých zemí. Zkoumání nových léčiv, která by efektivněji léčila tato onemocnění, je proto velmi důležité.

Některé inhibitory 11ß-hydroxysteroiddehydrogenasy typu 1 se nachází v různých fázích klinického zkoušení, ale doposud žádný takový inhibitor nebyl uveden na farmaceutický trh. Aktuálně se zdá být nejvíce nadějná látka pod označením INCB13739.

SEZNAM ZKRATEK

11ß-HSD1	11ß-hydroxysteroiddehydrogenasa typu 1
11ß-HSD2	11ß-hydroxysteroiddehydrogenasa typu 2
BMI	index tělesné hmotnosti
G6Pasa	glukóza-6-fosfatasa
GR	receptor pro glukokortikoidy
HbA1c	glykovaný hemoglobin
HDL	lipoprotein o vysoké hustotě
HPA	hypotalamo-hypofyzární-adrenální dráha
IDL	lipoprotein o střední hustotě
IL	interleukin
LDL	lipoprotein o nízké hustotě
MCP-1	chemotaktický protein monocytů 1
MK	mastné kyseliny
MS	metabolický syndrom
NADPH	nikotinamid adenin dinukleotid fosfát
oGTT	orální glukózový toleranční test
PEPCK	fosfoenolpyruvátkarboxykinasa
T2DM	*Diabetes mellitus* 2 typu
TAG	triacylglyceroly
TNF-α	tumor nekrotizující faktor α
VLDL	lipoprotein o velmi nízké hustotě

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Definice metabolického syndromu u mužů. 6

Tabulka 2: Definice metabolického syndromu u žen. 7

Tabulka 3: Přehled vybraných adipokinů, látek produkovaných tukovou tkání, jejichž účinky souvisejí s rozvojem metabolického syndromu. 8

Tabulka 4: Kritéria určení obezity. 9

Tabulka 5: Přehled funkcí glukokortikoidů. 15

Tabulka 6: Přehled vybraných neselektivních inhibitorů 11ß-HSD1. 18

Tabulka 7: Přehled účinku vybraných inhibitorů 11ß-HSD1 v předklinických studií. 20

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Androidní a gynoidní typ obezity přirovnaný k ovoci. 9

Obrázek 2: Znázornění ukládání viscerálního a podkožního tuku. 9

Obrázek 3: Struktura lipoproteinu. 11

Obrázek 4: Znázornění pohybu lipoproteinů v organismu a uvolňování molekul z komplexu. 12

Obrázek 5: Znázornění reakce přeměny kortizonu na kortizol a naopak. 14

Obrázek 6: Vliv aktivity enzymu 11ß-HSD1 na biologické děje v organismu pomocí interakce s hexóza-6-fosfátdehydrogenasou. 17

Obrázek 7: Chemická struktura adamantyltriazolů, anilinothiazolonů a arylsulfonamidothiazolů. 19

POUŽITÁ LITERATURA

Anagnostis, P., Katsiki, N., Adamidou, F., Athyros, V. G., Karagiannis, A., Kita, M., a kol. (2013) 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: novel agents for the treatment of metabolic syndrome and obesity-related disorders? Metabolism. vol. 62, issue 1, str. 21-33.

Beránek, M., Tichý, M., Cerman, J., Holečková, M., Hyšpler, R., Kocna, P., a kol. (2013) Vybrané kapitoly z klinické biochemie. Karolinum, Praha.

Byun, S. Y., Shin, Y. J., Nam, K. Y. a Ahn, S. K. (2015) A novel highly potent and selective 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, UI-1499. Life Sciences. vol. 120, str. 1-7.

Cooper, M. S. a Stewart, P. M. (2009) 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and Its Role in the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis, Metabolic Syndrome, and Inflammation. Molecular Endocrinology, str. 4645-4654.

Feig, P., Hermoanowski-Vosatka, A., Plotkin, D., Springer, M. S., Donahue, S., Thach, C., a kol. (2011) Effects of an 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, MK-0916, in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. Diabetes, Obesity and Metabolism, vol. 13, issue 6, str. 498-504.

Haluzík, M. (2011) V jakém vztahu je diabetes a tuková tkáň. Medical Tribune, vol. 2011, issue 11.

Hamouz, Z. (2012) Metabolický syndrom, kardiovaskulární riziko a možnosti jeho ovlivnění. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře, vol. 4, issue 2, 42-48.

Heise, T., Morrow, L., Hompesch, M., Haring, H. U., Kapitza, C., Abt, M., a kol. (2014) Safety, efficacy and weight effect of two 11β-HSD1 inhibitors in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, str. 1070-1077.

Cheng, H., Hoffman, J., Le, P., Nair, S. K., Cripps, S., Matthews, J., a kol. (2010) The development and SAR of pyrrolidine carboxamide 11β-HSD1 inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 20, issue 9.

Joharapurkar, A., Dhanesha, N., Shah, G. a Kharul, R. (2012) 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1: potential therapeutic target for metabolic syndrome. Pharmacological Reports, str. 1055-1065.

Karen, I. a Souček, M. (2007) Metabolický syndrom - diagnostika a léčba. CDP-PL, Praha.

Miklíková, I. (2013): Tuková tkáň jako endokrinní orgán. Bakalářská práce. Katedra podpory zdraví Fakulta sportovních studií Masarykovy Univerzity, Brno.

Murray, R. K. (2002) Harperova Biochemie. H & H, Praha.

Nečas, E. (2002) Obecná patologická fyziologie. Praha: Karolinum.

Nevrlka, J. a Souček, M. (2006) Metabolický syndrom a hypertenze. Remedia, str. 146-151.

Novotný, D., Vaverková, H. a Halenka, M. (2008) Adiponektin - parametr s protizánětlivým a protiaterogenním. Klinická biochemie a metabolismus, vol. 2008 issue 3, str. 171-177.

Payne, A. H. a Hales, D. B. (2004) Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. Endocrine Reviews, vol. 25, issue 6, str. 947-970.

Peckett, A. J., Wright, D. C. a Riddell, M. C. (2011) The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. Metabolism, vol. 60, issue 11, str. 1500-1510.

Pelikánová, T. (2003) Inzulinová rezistence a metabolický syndrom. Interní medicína pro praxi, vol. 10, issue 1, str. 43-48.

Pelikánová, T. (2006). Metabolický syndrom a hyperglykémie. Remedia, vol. 2006, issue 2, str. 153-158.

Polák J. a Brož J. (2008) Obezita v etiopatogenezi inzulinové rezistence a diabetes mellitus 2. typu. SANQUIS, vol. 2008, issue 59, str. 61.

Racek, J. (1999) Klinická biochemie. Galén, Praha.

Rosenstock, J., Banarer, S., Fonseca, V. A., Inzucchi, S. E., Sun, W., Yao, W., a kol. (2010) The 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. Diabetes Care, vol. 33, issue 7, str. 1516-1522.

Seckl, J. R. a Walker, B. R. (2001) Minireview: 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 - A Tissue-Specific Amplifier of Glucocorticoid Action. Endocrinology, str. 1371-1376.

Shah, S., hermanowski-Vosatka, A., Gibson, K., Ruck, R. A., Jia, G., Zhang, J., a kol. (2011) Efficacy and safety of the selective 11β-HSD-1 inhibitors MK-0736 and MK-0916 in overweight and obese patients with hypertension. Journal of the American Society of Hypertension, vol. 5, issue 3, str. 166-176.

Schneiderka, P. (2004) Kapitoly z klinické biochemie. Karolinum, Praha.

Slíva, J. a Votava, M. (2012). Farmakologie. Triton, Praha.

Sucharda, P. (2008). Obezita a metabolický syndrom. Interní medicína pro praxi, vol. 10, issue 4, str. 165-166.

Svačina, Š. a Owen, K. (2003) Syndrom inzulínové rezistence. Triton, Praha.

Svačina, Š., Souček, M., Šmahelová, A. a Češka, R. (2011) Metabolický syndrom. Grada Publishing, Praha.

Svobodová, Š. a Topolčan, O. (2012) Metabolický syndrom, predikce a prevence. Interní medicína pro praxi , str. 412-414.

Škop, V., Kontrová, K., Zídková, J. a Zídek, V. (2009) Adipocytokiny - nedávno objevené hormony tukové tkáně. Chemické listy, vol. 103, issue 3, str. 187-192.

Štulc, T. (2006) Hypolipidemická léčba a metabolický syndrom. Interní medicíná pro praxi, str. 223-226.

Tomlinson, J. W., Walker, E. A., Bujalska, I. J., Draper, N., Lavery, G. G., Cooper, M. S., a kol. (2004) 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1: A Tissue-Specific Regulator of Glucocorticoid Response. Endocrine Reviews, str. 831-836.

Wilhelm, Z. (2011) Metabolický syndrom. Praktické lékárenství, str. 223-226.

Internet 1: *VitaLife - hubněte s chutí* [online]. [cit. 2015-5-3]. Dostupné z: <http://www.hubnischuti.cz/admin/files/products/images/inbody3.png>.

Internet 2: *The Fat that Hides, Wellness with Sunshine* [online]. [cit. 2015-5-3]. Dostupné z: <http://sgtotalwellness.com/2013/10/23/the-fat-that-hides/>.

Internet 3: *Clinical BioChem Lectures* [online]. [cit. 2015-5-3]. Dostupné z: <http://web.campbell.edu/faculty/nemecz/308_lect/lect3/lect3.html>.

Internet 4: *Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation* (2008) World Health Organization [online]. [cit. 2015-5-3]. Dostupné z: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501491_eng.pdf>.

Internet 5: *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* [online]. [cit. 2015-5-3].
Dostupné z: <http://www.nature.com/nrendo/journal/v1/n2/fig_tab/ncpendmet0023_F1.html>.

Internet 6: *Ošetřovatelství - Výuka - Terapie* [online]. [cit. 2015-5-3]. Dostupné z: <http://ose.zshk.cz/vyuka/terapie.aspx?tid=173>.

Kautzner, J. - *Arteriální hypertenze* [online]. [cit. 2015-5-3]. Dostupné z: <http://www.ikem-kardiologie.cz/cs/pro-pacienty/co-u-nas-lecime/arterialni-hypertenze/>.